

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

I Q U E F R A N C A I S



#3
PCT/FR 00 / 01568

REC'D 14 JUL 2000

WIPO

PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **16 MARS 2000**

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réservé à l'INPI DATE DE REMISE DES PIÈCES 9 JUIN 1999 N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL 9907251 DÉPARTEMENT DE DÉPÔT 75 INPI PARIS DATE DE DÉPÔT 09 JUIN 1999		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE Hoechst Marion Roussel Madame TONNELIER Marie-José 102, Route de Noisy 93235 ROMAINVILLE CEDEX	
2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle <input checked="" type="checkbox"/> brevet d'invention <input type="checkbox"/> demande divisionnaire <input type="checkbox"/> certificat d'utilité <input type="checkbox"/> transformation d'une demande de brevet européen Établissement du rapport de recherche <input type="checkbox"/> différé <input checked="" type="checkbox"/> immédiat Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance <input type="checkbox"/> oui <input checked="" type="checkbox"/> non		n° du pouvoir permanent ML/2518 références du correspondant ML/2518 téléphone 0149915410 <input type="checkbox"/> brevet d'invention <input type="checkbox"/> certificat d'utilité n° ML/2518 date	
Titre de l'invention (200 caractères maximum) Nouveaux dérivés de l'échinocandine, leur procédé de préparation et leur application comme anti-fongiques.			
3 DEMANDEUR (S) n° SIREN 5.5.2.0.8.1.4.7.3 code APE-NAF Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination Hoechst Marion Roussel		Forme juridique Société Anonyme à Directoire et Conseil de Surveillance	
Nationalité (s) FRANCAISE Adresse (s) complète (s) 1, Terrasse Bellini 92800 PUTEAUX		Pays FRANCE	
4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs <input type="checkbox"/> oui <input checked="" type="checkbox"/> non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée			
5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES <input type="checkbox"/> requise pour la 1ère fois <input type="checkbox"/> requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission			
6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE pays d'origine FRANCE numéro 9907251 date de dépôt 09 JUIN 1999 nature de la demande brevet d'invention			
7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n° 9907251 date 09 JUIN 1999 n° 9907251 date 09 JUIN 1999			
8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (nom et qualité du signataire) Marie-José TONNELIER		SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI Gr	

Nouveaux dérivés de l'échinocandine, leur procédé de
préparation et leur application comme anti-fongiques.

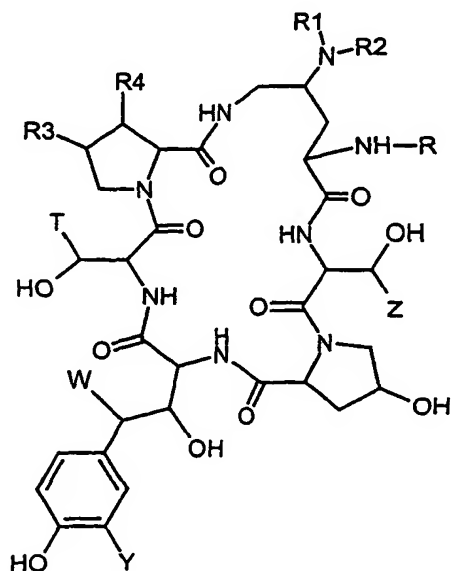
La présente invention concerne de nouveaux dérivés de
5 l'échinocandine, leur procédé de préparation et leur
application comme antifongiques.

L'invention a pour objet, sous toutes les formes
d'isomères possibles ainsi que leurs mélanges, les composés
de formule (I) :

10

15

20



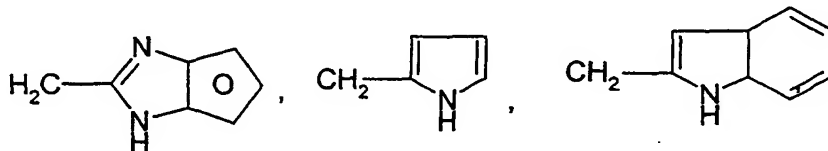
(I)

dans lesquels

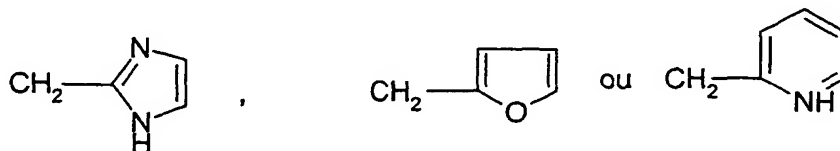
25 ou bien R1 représente un atome d'hydrogène ou un radical
méthyle.

R2 représente un radical cyclohexyle substitué par une amine,
un radical $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, un radical $\text{CH}_2\text{CHCH}_3\text{NH}_2$, un radical

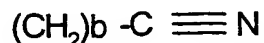
30



35



un radical $\text{CHCH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$, un radical- $(\text{CH}_2)_a\text{OH}$, a représentant un nombre entier compris entre 1 et 8, un radical



5

b représentant un nombre entier compris entre 1 et 8, un radical $\text{CHCH}_3\text{C}_6\text{H}_5$, un radical $(\text{CH}_2) - \text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCOCF}_3$, un radical $\text{CHCH}_3(\text{CH}_2)_d\text{OH}$, d représentant un nombre entier compris entre 1 et 8

10 ou bien R1 et R2 forment avec l'azote qui les porte leur cycle à 3, 4 ou 5 carbones éventuellement substitué par une amine

R3 représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou hydroxyle

15 R4 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle
R représente une chaîne linéaire ou ramifiée ou cyclique renfermant jusqu'à 30 atomes de carbone, renfermant éventuellement, un ou plusieurs hétéroatomes, un ou plusieurs hétérocycles ou un radical acyle linéaire, ramifié ou cyclique

20 renfermant jusqu'à 30 atomes de carbone renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes et/ou un ou plusieurs hétérocycles,

T représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle, un radical CH_2CONH_2 , $\text{CH}_2\text{C} \equiv \text{N}$, un radical $(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ ou $(\text{CH}_2)_2\text{Nalc}^+\text{X}^-$,

25 X étant un atome d'halogène et alc un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,

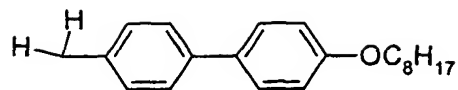
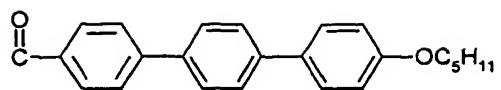
Y représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle ou un atome d'halogène ou un radical OSO_3H ou l'un des sels de ce radical,

30 W représente un atome d'hydrogène ou un radical OH,

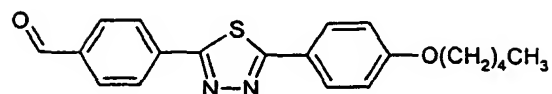
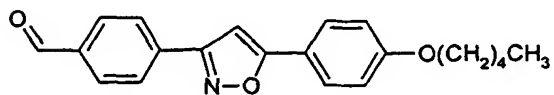
Z représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, ainsi que les sels d'addition avec les acides des produits de formule (I).

Parmi les sels d'addition avec les acides, on peut citer

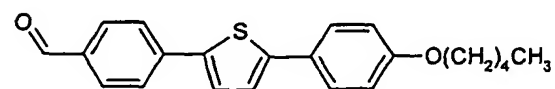
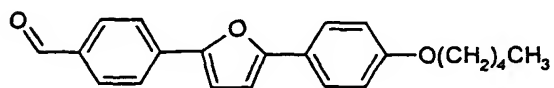
35 ceux formés avec les acides minéraux, tels que les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique ou phosphorique ou avec les acides organiques comme l'acide formique, acétique, trifluoroacétique, propionique, benzoïque, maléique, fuma-



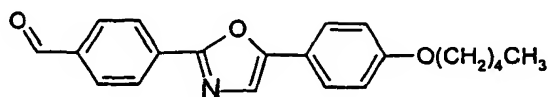
5



10

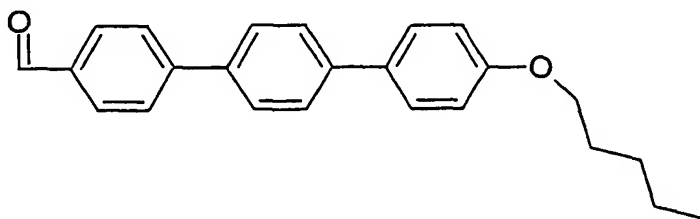


15



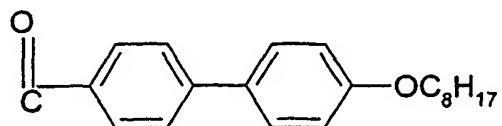
L'invention a tout spécialement pour objet les composés de
 20 formule I dans lesquels R représente une chaîne

25



ou une chaîne

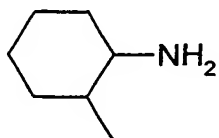
30



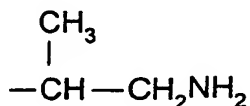
35

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer tout particulièrement les composés de formule I dans lesquels R1 est un atome d'hydrogène, ceux dans lesquels R2 est un radical

5

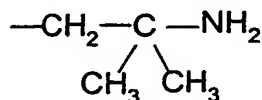


10 ceux dans lesquels R2 est un radical $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, un radical



15

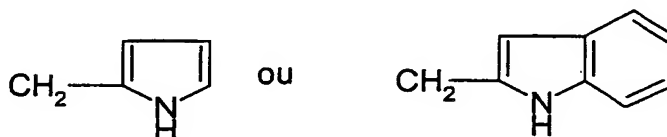
ou un radical



20

ou encore ceux dans lesquels R2 est un radical

25



L'invention a tout spécialement pour objet les composés de formule, dont la préparation est donnée ci-après dans la partie expérimentale et notamment les produits des exemples 2 et 3.

Les composés de formule (I) présentent d'intéressantes propriétés antifongiques ; ils sont notamment actifs sur *Candida albicans* et autres *Candida* comme *Candida glabrata*, *krusei*, *tropicalis*, *pseudotropicalis*, *parapsilosis* et *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Cryptococcus neoformans*.

Les composés de formule (I) peuvent être utilisés en tant que médicaments chez l'homme ou l'animal, pour lutter

notamment contre les candidoses digestives, urinaires, vaginales ou cutanées, les cryptococcoses, par exemple les cryptococcoses neuroméningées, pulmonaires ou cutanées, les aspergilloses bronchopulmonaires et pulmonaires et les
5 aspergilloses invasives de l'immunodéprimé.

Les composés de l'invention peuvent être utilisés également dans la prévention des affections mycosiques chez les déprimés immunitaires congénitaux ou acquis.

Les composés de l'invention ne sont pas limités à une
10 utilisation pharmaceutique, ils peuvent être également utilisés comme fongicides dans d'autres domaines que pharmaceutiques.

L'invention a donc pour objet à titre de composés antifongiques, les composés de formule (I) ainsi que leurs sels
15 d'addition avec les acides.

L'invention a également pour objet les composés de formule (I), à titre de médicaments.

L'invention a tout particulièrement pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif
20 au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables. Ces compositions peuvent être administrées par voie buccale, rectale, parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses, mais la voie préférée
25 est la voie buccale.

Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les
30 préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose,
35 l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les

conservateurs.

Ces compositions peuvent également se présenter sous forme d'une poudre destinée à être dissoute extemporanément dans un véhicule approprié, par exemple de l'eau stérile
5 apyrogène.

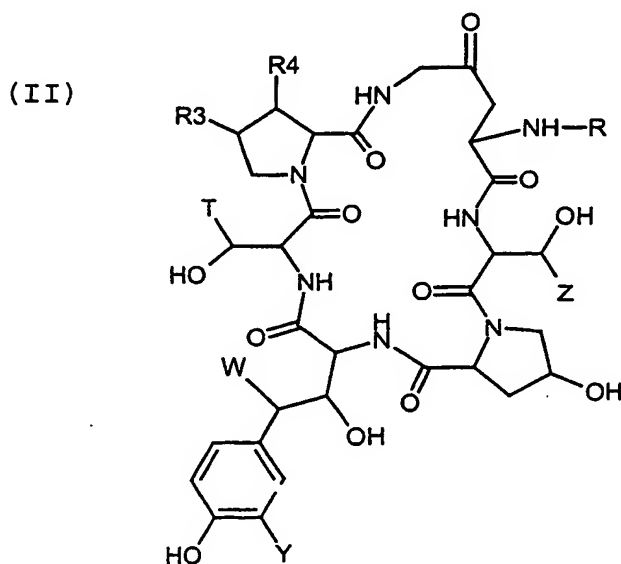
La dose administrée est variable selon l'affection traitée, le sujet en cause, la voie d'administration et le produit considéré. Elle peut être, par exemple, comprise entre 50 mg et 300 mg par jour par voie orale, chez l'adulte
10 pour les produits des exemples 2 et 3.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II)

15

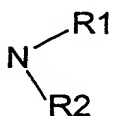
20

25



dans laquelle R, R3, R4, T, Y, W et Z conservent leur
30 signification précédente, à l'action d'une amine ou d'un dérivé d'amine susceptible d'introduire

le radical

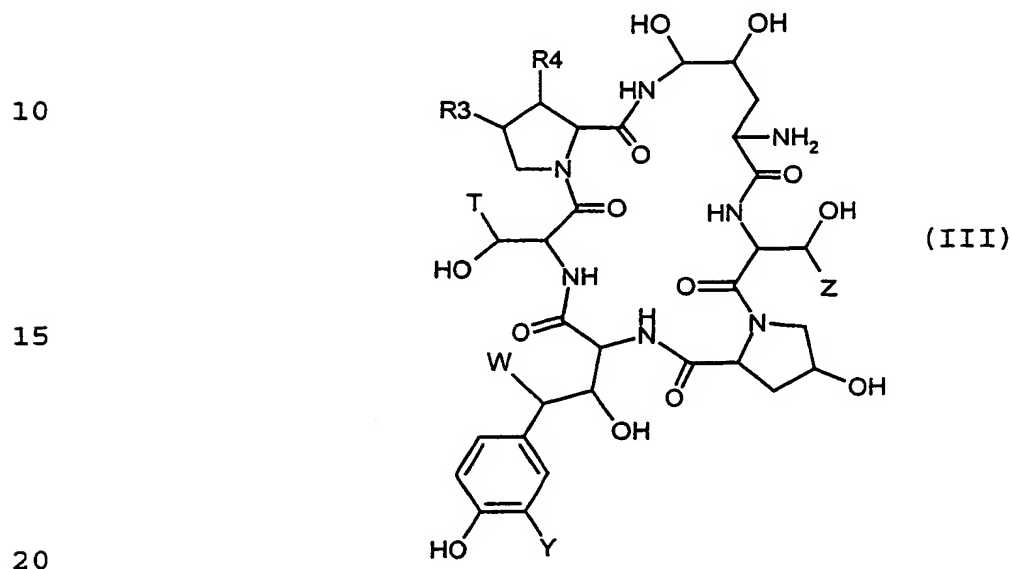


35

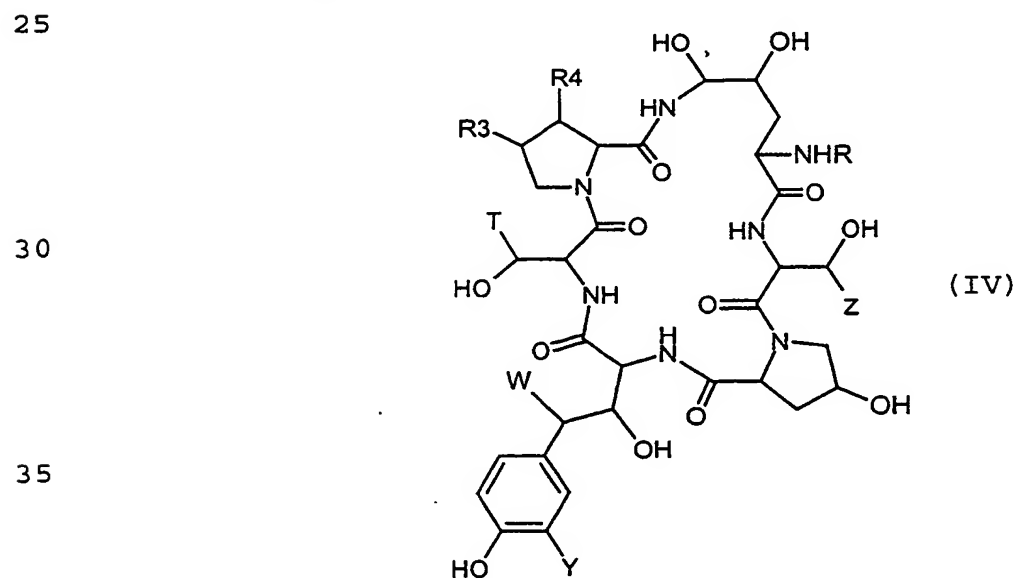
dans lequel R1 et R2 conservent leur signification précédente et si désiré à l'action d'un agent de réduction et/ou d'un agent de fonctionnalisation de l'amine,

et/ou d'un acide pour former le sel du produit obtenu,
 et/ou d'un agent de séparation des différents isomères
 obtenus,
 et obtient ainsi le composé de formule (I) recherché.

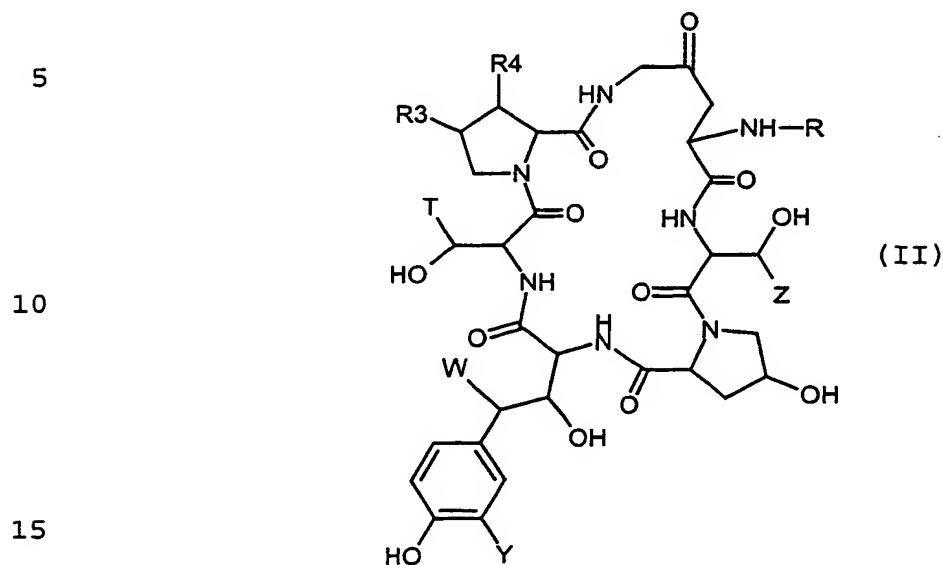
5 Les composés de formule II peuvent être préparés selon
 un procédé caractérisé en ce que l'on soumet un composé de
 formule (III)



dans laquelle les différents substituants conservent leur
 signification précédente à l'action d'un agent capable de
 remplacer NH₂ par NHR, R conservant sa signification
 précédente pour obtenir le composé de formule (IV)



que l'on soumet à l'action de l'iodure de triméthylsilyle pour obtenir le composé de formule (II) correspondant



Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter

20 **Préparation 1 : "nucléus" de déoxymulundocandine**

On dissout 2 g de déoxymulundocandine dans 20 ml de DMSO. On verse cette solution dans une suspension renfermant 120 g d'Actinoplanes utahensis FH2264 dans 870 ml d'un tampon KH₂PO₄, K₂HPO₄ (pH : 6.8). On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 70 heures à 30°C. On filtre. On lave le mycelium avec le tampon de phosphate (pH : 6.8). On réunit les liquides de lavage et le filtrat. On chromatographie le produit obtenu sur une résine DIAION HP 20 et obtient un produit que l'on utilise tel quel ci-après.

30 **EXEMPLE 1**

Trifluoroacetate de 1-[4-[[[(2S)-2-amino-2-méthylethyl)amino]-N₂-[[[4'-(octyloxy)[1,1'-biphényl]-4-yl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]5-L-sérine-échinocandine B (isomère A et isomère B).

35 **Stade A** : 1-[(4R,5R)-4,5-dihydroxy-N₂-[[[4'-(octyloxy)[1,1'-biphényl]-4-yl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-sérine échinocandine B

1- Préparation de l'ester

On ajoute 632 mg de 2,3,4,5,6 pentafluorophénol et 695 mg de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide à 1 g d'acide 4'-octyloxy-[1,1'-biphényl]4-carboxylique dans 22 ml de tétrahydrofurane, agite 22 heures à température ambiante, filtre, élimine les solvants sous pression réduite, reprend le résidu dans l'éther, agite à 35°C environ, filtre évapore le solvant, sèche et récupère 1,46 g de produit attendu, utilisé tel quel.

10 2- Couplage

On introduit 677 mg de " nucléus " de déoxymulundocandine obtenu à la préparation 1, dans 16 ml de DMF. On agite la solution obtenue pendant 5 minutes et ajoute 793 mg de 4'-(octyloxy)-[1,1'-biphényl]-4-carboxylate de pentafluoro-phényle obtenu ci-dessus.

On maintient le mélange réactionnel sous agitation et atmosphère d'azote pendant 24 heures. On filtre et concentre. On reprend le résidu à l'éther, triture, maintient 25 minutes sous agitation, essore, lave à l'éther éthylique, chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène, méthanol, eau (86/13/1) puis (80/20/1). On obtient ainsi le produit recherché. Rendement 73%.

Stade B : 1-[N2-[[4'-(octyloxy)-[1,1'-biphényl]-4-yl]carbonyl]-4-oxo-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-serine-échinocandine B

On ajoute 311 µl d'iode de triméthylsilyle dans une suspension renfermant 809 mg de produit du stade A et 19 ml d'acétonitrile. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 15 minutes à 60°C et sous atmosphère d'azote. On verse le mélange dans une solution saturée en thiosulfate de sodium. On évapore et chromatographie sur silice le résidu obtenu, en éluant avec le mélange chlorure de méthylène-méthanol eau 86/13/1. On obtient le produit recherché. Rendement 55%.

35 Stade C :

Trifluoroacetate de 1-[4-(((2S)-2-amino-2-méthylethyl)amino)-N2-[[4'-(octyloxy)[1,1'-biphényl]-4-yl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]5-L-serine-

echinocandine B(isomère A et isomère B).

On agite quelques minutes à 20°C une solution renfermant 62,5 mg de (S)-(-) dichlorhydrate de diaminopropane, 2,25 ml de méthanol, de la triéthylamine pour obtenir un pH de 6, quelques grains de siliporité activée, et 150 mg du produit du stade précédent. On introduit 6 mg de NaBH₃CN. On agite pendant 15 heures à 20°C et obtient après purification HPLC semi-préparative (éluant : CH₃CN, H₂O/TFA(50-50-0,02), 11,5 mg d'isomère A, 13 mg d'isomère B.

10 **EXEMPLE 2 :**

Trifluoroacetate de 1-[4-[[[(1H-benzimidazol-2-yl)methyl)amino]-N₂-[[4''-(pentyloxy)[1,1':4',1''-terphenyl]-4-yl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-threonine]5-L-serine-echinocandine B(isomère B).

15

En opérant comme précédemment à partir du nucléus de deoxymulundocandine préparé à la préparation 1 en obtenant comme produit intermédiaire le 1-[(4R,5R)-4,5-dihydroxy-N₂-[[4''-(pentyloxy)[1,1':4',1''-terphényl]-4-yl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-sérine-échinocandine B et le dérivé 4-oxo correspondant, on a obtenu le produit recherché. Isomère A = 7,4 mg, isomère B = 1,2 mg.

EXEMPLE 3 :

Trifluoroacetate de trans 1-[4-[(2-aminocyclohexyl)amino]-N₂-[[4''-(pentyloxy)[1,1':4',1''-terphenyl]-4-yl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-threonine]5-L-serine-echinocandine B(isomère A).

En opérant comme précédemment, à partir de 166 mg du dérivé 4-oxo préparé ci-dessus et de 78 mg de (1R, 2R)1-2-diaminocyclohexane, on obtient 462 mg de produit brut que l'on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène, méthanol, H₂O, acide acétique 86/13/2/1. On obtient 100 mg de produit que l'on purifie par HPLC semi-préparative à nouveau avec le mélange CH₃CN/H₂O/TFA = 50/50/0,1. On obtient 55 mg de l'isomère A, 5,2 mg de l'isomère B.

EXEMPLE 4 :

Trifluoroacetate de 1-[4-[(2(S)aminopropyl)amino]-N₂-[[4''-

(pentyloxy) [1,1':4',1"-terphenyl]-4-yl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine]5-L-serine-echinocandine B(isomère A).

En opérant comme précédemment on a obtenu le produit

5 recherché.

EXEMPLE : Composition pharmaceutique :

On a préparé des comprimés renfermant :

- Produit de l'exemple 3 isomère A..... 150 mg
- Excipient q.s.p. 1 g

10 (Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de magnésium).

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

A - Inhibition de la glucane synthase de *Candida albicans*.

On purifie des membranes de *Candida albicans* selon le procédé
 15 décrit par Tang et al Antimicrob. Agents Chemother 35, 99-103, 1991. 22,5 µg de protéines membranaires sont incubées dans un mélange de 2Mm de 14C-UDP glucose (activité spécifique = 0,34 mCi./mmol, 50 µg d'α-amylase, 1Mm de dithiotreitol (DTT), 1Mm EDTA, 100Mm NaF, 7µM de GTP-γ-S, 1M
 20 de sucrose et 50Mm DE Tris-HCL (pH 7,8) dans un volume de 100µl. Le milieu est incubé à 25°C pendant 1 heure et la réaction terminée par addition de TCA à une concentration finale de 5%. Le mélange réactionnel est transféré sur un filtre de fibre de verre pré-humidifié. Le filtre est lavé,
 25 séché et sa radioactivité est comptée.

La mulundocandine est utilisé comme contrôle positif.

Le contrôle du véhicule est effectué avec la même quantité de DMSO 1%. Les résultats obtenus montrent que les produits de l'invention présentent sur ce test une bonne activité en
 30 particulier les produits de l'exemple 3 isomère A.

B - activité sur l'enzyme d'*Aspergillus fumigatus*.

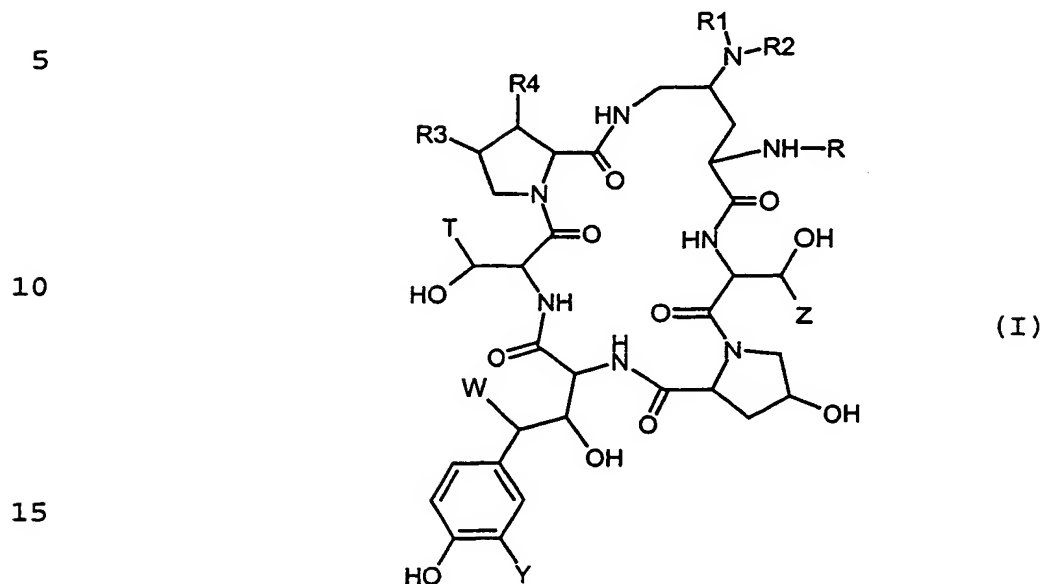
L'enzyme est préparée selon le procédé de Beaulieu et al.(Antimicrob. Agents Chenother 38, 937-944, 1994.

Le protocole utilisé est identique au protocole décrit ci-
 35 dessus pour l'enzyme de *Candida albicans* sauf que l'on n'utilise pas de dithiotreitol dans le mélange réactionnel.

Les produits présentent sur ce test une bonne activité.

REVENDICATIONS

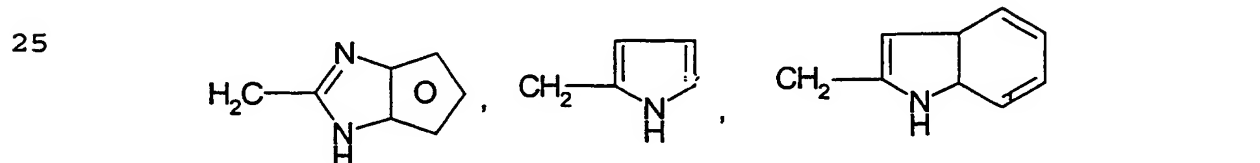
1) Sous toutes les formes d'isomères possibles ainsi que leurs mélanges, les composés de formule (I) :



dans lesquels

20 ou bien R1 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

R2 représente un radical cyclohexyle substitué par une amine, un radical $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, un radical $\text{CH}_2\text{CHCH}_3\text{NH}_2$, un radical



un radical $\text{CHCH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$, un radical $-(\text{CH}_2)_a\text{OH}$, a représentant un nombre entier compris entre 1 et 8, un radical

$(\text{CH}_2)_b-\text{C} \equiv \text{N}$

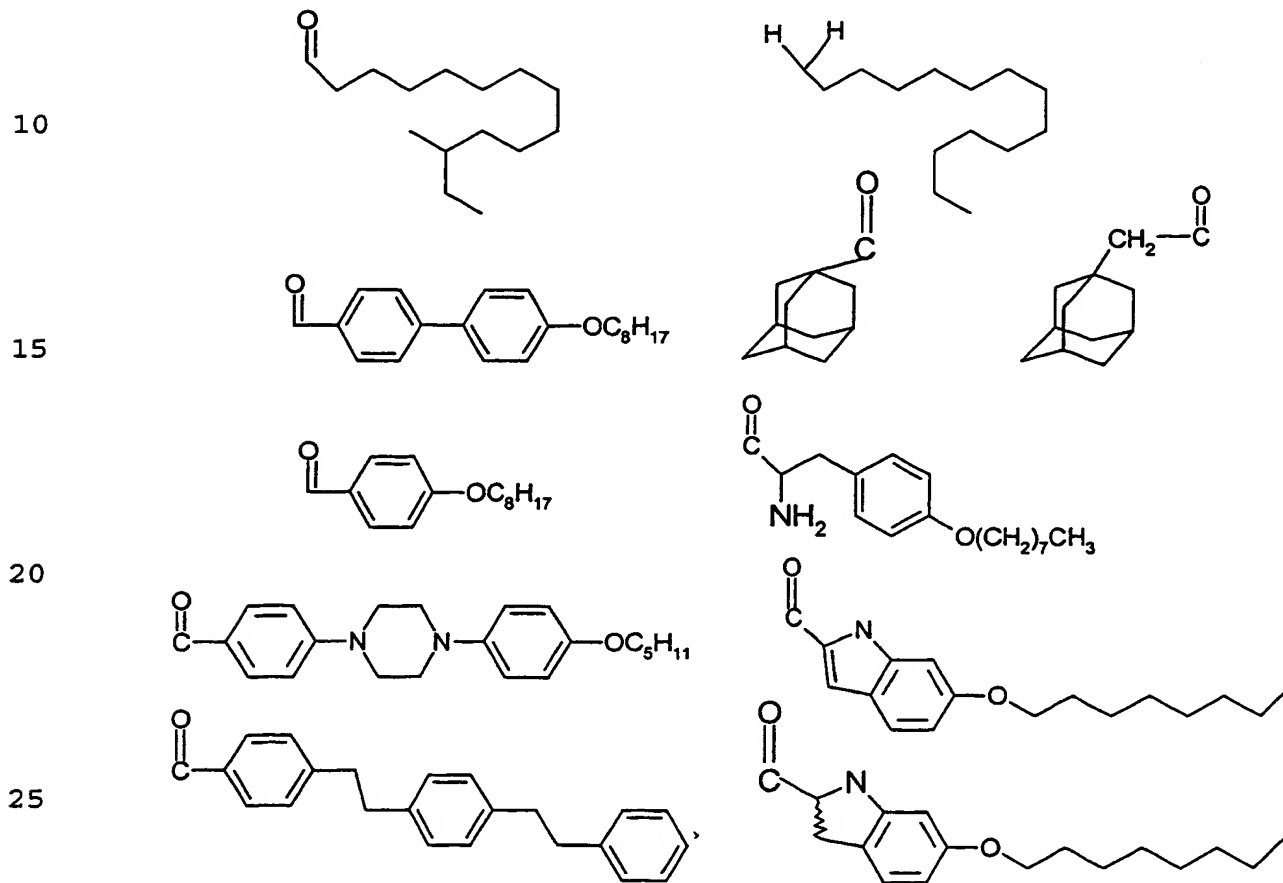
b représentant un nombre entier compris entre 1 et 8, un

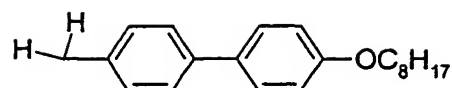
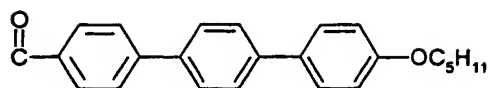
- radical $\text{CHCH}_3\text{C}_6\text{H}_5$, un radical $(\text{CH}_2)_n\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCOCF}_3$, un radical $\text{CHCH}_3(\text{CH}_2)_d\text{OH}$, d représentant un nombre entier compris entre 1 et 8
- ou bien R1 et R2 forment avec l'azote qui les porte un cycle
- 5 à 3, 4 ou 5 carbones éventuellement substitué par une amine
- R3 représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou hydroxyle
- R4 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle
- R représente une chaîne linéaire ou ramifiée ou cyclique
- 10 renfermant jusqu'à 30 atomes de carbone, renfermant éventuellement, un ou plusieurs hétéroatomes, un ou plusieurs hétérocycles ou un radical acyle linéaire, ramifié ou cyclique renfermant jusqu'à 30 atomes de carbone renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes et/ou un ou
- 15 plusieurs hétérocycles,
- T représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle, un radical CH_2CONH_2 , $\text{CH}_2\text{C} \equiv \text{N}$, un radical $(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ ou $(\text{CH}_2)_2\text{Nalc}^+\text{X}^-$, X étant un atome d'halogène et alc un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,
- 20 Y représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle ou un atome d'halogène ou un radical OSO_3H ou l'un des sels de ce radical,
- W représente un atome d'hydrogène ou un radical OH,
- Z représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,
- 25 ainsi que les sels d'addition avec les acides des produits de formule (I).
- 2) Les composés de formule (I) définis à la revendication 1 dans lesquels T représente un atome d'hydrogène.
- 3) Les composés de formule (I) définis à la revendication 1
- 30 ou 2 dans lesquels W représente un atome d'hydrogène.
- 4) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lesquels Z représente un radical méthyle.
- 5) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des
- 35 revendications 1 à 4 dans lesquels Y représente un atome d'hydrogène.
- 6) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 5 dans lesquels R3 représente un radical

méthyle.

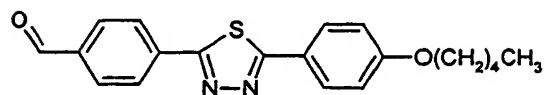
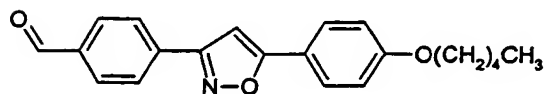
7) Les composés de formule définis à l'une quelconque des revendications 1 à 6 dans lesquels R4 représente un radical hydroxyle.

5 8) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 7 dans lesquels R représente un radical

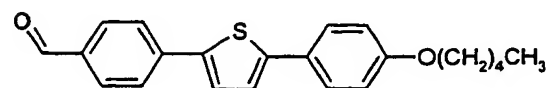
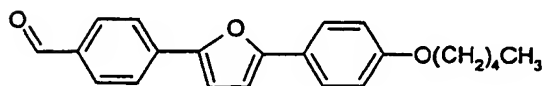




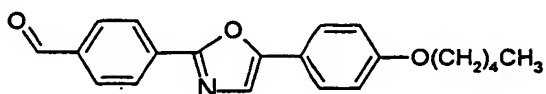
5



10

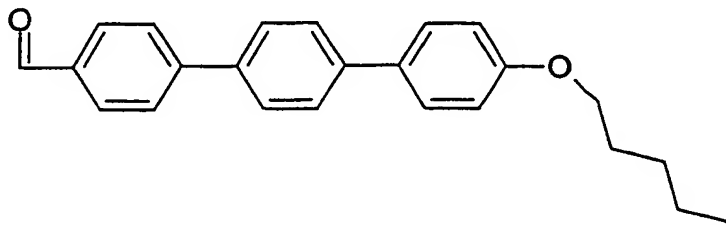


15



9) Les composés de formule (I) définis à la revendication 8, dans lesquels R représente une chaîne

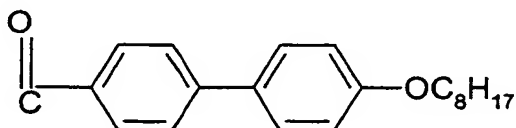
20



25

10) Les composés de formule (I) définis à la revendication 8, dans lesquels R représente une chaîne

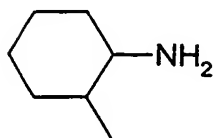
30



11) Les composés de formule (I) définis à une quelconque des revendications 1 à 10 dans lesquels R1 est un atome d'hydrogène.

35

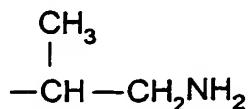
12) Les composés de formule (I) définis à une quelconque des revendications 1 à 11 dans lesquels R2 est un radical



5

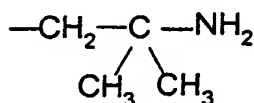
13) Les composés de formule (I) définis à l'une des quelconques revendications 1 à 11 dans lesquels R2 est un radical $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, un radical

10



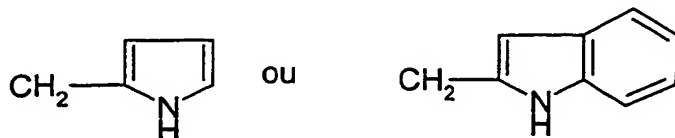
ou un radical

15



14) Les composés de formule (I) définis à l'une des quelconques revendications 1 à 11 dans lesquels R2 est un radical

20

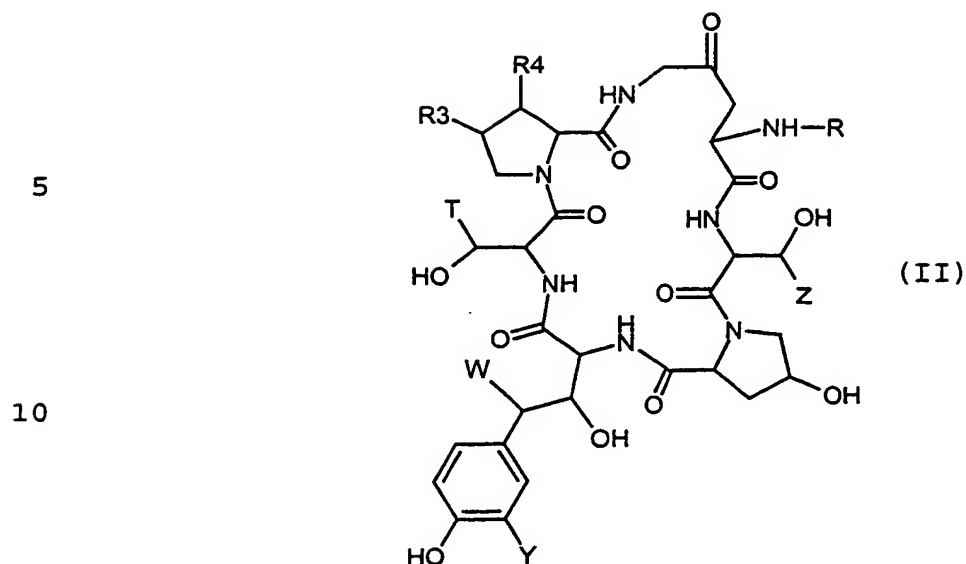


25

15) Procédé de préparation des composés de formule (I) définis à l'une des quelconques revendications 1 à 14 caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II)

30

35



15 dans laquelle R, R3, R4, T, Y, W et Z conservent leur signification précédente, à l'action d'une amine ou d'un dérivé d'amine susceptible d'introduire

20 le radical $\begin{array}{c} \text{R1} \\ \diagup \text{N} \\ \diagdown \text{R2} \end{array}$ dans lequel R1 et R2

conservent leur signification précédente et si désiré à l'action d'un agent de réduction et/ou d'un agent de fonctionnalisation de l'amine, et/ou d'un acide pour former le sel du produit obtenu, et/ou d'un agent de séparation des différents isomères obtenus, et obtient ainsi le composé de formule (I) recherché.

16) A titre de composés antifongiques, les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 14, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

17) Les compositions pharmaceutiques renfermant à titre de médicament au moins un composé de formule (I) défini à l'une quelconque des revendications 1 à 14, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.